

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

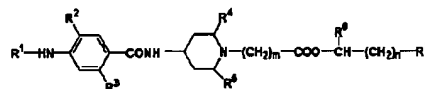
(11) Publication number: **11292846 A**(43) Date of publication of application: **26.10.1999**(51) Int. Cl. **C07D211/58**A61K 31/00, A61K 31/435, A61K 31/445, A61K 31/445, A61K 31/46,  
C07D405/12, C07D451/04, C07D451/14(21) Application number: **11013291**(22) Date of filing: **21.01.1999**(30) Priority: **10.02.1998 JP 10 44327**(71) Applicant: **HOKURIKU SEIYAKU CO LTD**(72) Inventor: **KATO HIDEO****KATO NORIYUKI****IWASAKI NOBUHIKO****OGAWA NOBUO****(54) DERIVATIVE OF BENZAMIDE AND MEDICINE INCLUDING THE SAME****(57) Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a medicine having suppressed side effect and capable of oral administration, having upper and lower enterokinesis enhancing affect.

**SOLUTION:** The benzamides expressed by the following formula ( $R^1$  is H or a lower alkanoyl,  $R^2$  is a halogen,  $R^3$  is a lower alkoxy,  $R^4$  and  $R^5$  are each H or bonding together to form  $(CH_2)_2$  or  $(CH_2)_3$ ,  $R^6$  is H or a lower alkyl,  $R^7$  is a lower alkanoyl, a lower alkoxy-

bonyl, a cycloalkyloxycarbonyl, a lower alkoxy, a cycloalkoxy or the like, m is an integer of 1 to 7, n is an integer of 0 to 3), or their pharmaceutically permissible salts, have excellent upper and lower enterokinesis enhancing affect, suppressed side effect and is capable of oral administering, extremely useful for therapeutic agent of digestive disease or digestive system enterokinesis improving drug.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO



**FILE KATO.RTF**

\* \* \* \* \* Welcome to STN International \* \* \* \* \*

FILE 'CAPLUS' ENTERED AT 12:02:38 ON 22 SEP 2006  
 USE IS SUBJECT TO THE TERMS OF YOUR STN CUSTOMER AGREEMENT.  
 PLEASE SEE "HELP USAGETERMS" FOR DETAILS.  
 COPYRIGHT (C) 2006 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS)  
 CHARGED TO COST=PLOUG19.001APC-CSP

Copyright of the articles to which records in this database refer is held by the publishers listed in the PUBLISHER (PB) field (available for records published or updated in Chemical Abstracts after December 26, 1996), unless otherwise indicated in the original publications. The CA Lexicon is the copyrighted intellectual property of the American Chemical Society and is provided to assist you in searching databases on STN. Any dissemination, distribution, copying, or storing of this information, without the prior written consent of CAS, is strictly prohibited.

FILE COVERS 1907 - 22 Sep 2006 VOL 145 ISS 14  
 FILE LAST UPDATED: 21 Sep 2006 (20060921/ED)

Effective October 17, 2005, revised CAS Information Use Policies apply. They are available for your review at:

<http://www.cas.org/infopolicy.html>

=> s 131:299374/dn  
 L1 1 131:299374/DN

L1 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2006 ACS on STN  
 AN 1999:683201 CAPLUS  
 DN 131:299374  
 TI Preparation of benzamidopiperidinocarboxylates and pharmaceuticals for treatment of digestive system disease  
 IN Kato, Hideo; Kato, Noriyuki; Iwasaki, Nobuhiko; Ogawa, Nobuo  
 PA Hokurika Pharmaceutical Co., Ltd., Japan  
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 11 pp.  
 CODEN: JKXXAF

DT Patent  
 LA Japanese

FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 11292846	A2	19991026	JP 1999-13291	19990121
PRAI	JP 1998-44327	A	19980210		

OS MARPAT 131:299374

AB Title compds. I (R1 = H, lower alkanoyl; R2 = halo; R3 = lower alkoxy; R4, R5 = H; R4R5 = (CH2)2, (CH2)3; R6 = H, lower alkyl; R7 = lower alkanoyl, cycloalkylcarbonyl, lower alkoxy carbonyl, cycloalkyloxycarbonyl, etc.; m = 1-7; n = 0-3), useful as digestive tract function improvers, are prepd. 4-Amino-5-chloro-2-methoxy-N-(4-piperidinyl)benzamide hydrochloride monohydrate (4.00 g) was reacted with 1.98 g 2-methoxyethyl chloroacetate in the presence of K2CO3 in DMF at 60° for 24 h to give 4.83 g 2-methoxyethyl [4-(4-amino-5-chloro-2-methoxybenzamido)piperidino]acetate fumarate showing in vivo good activity to improve digestive function on dog.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-292846

(43)公開日 平成11年(1999)10月26日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I
C 0 7 D 211/58		C 0 7 D 211/58
A 6 1 K 31/00	6 0 1	A 6 1 K 31/00
31/435	6 0 8	31/435
31/445	6 0 5	31/445
	6 1 1	6 1 1

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 11 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平11-13291	(71)出願人	000242622 北陸製薬株式会社 福井県勝山市猪野口37号1番地1
(22)出願日	平成11年(1999)1月21日	(72)発明者	加藤 日出男 福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製 薬株式会社内
(31)優先権主張番号	特願平10-44327	(72)発明者	加戸 典幸 福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製 薬株式会社内
(32)優先日	平10(1998)2月10日	(72)発明者	岩崎 信彦 福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製 薬株式会社内
(33)優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

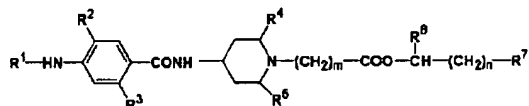
(54)【発明の名称】 ベンズアミド誘導体及びそれを含有する医薬

(57)【要約】

【課題】 副作用が少なく経口投与も可能な上部及び下部消化管運動亢進作用を有する薬剤を提供する。

【解決手段】 次の一般式

【化1】

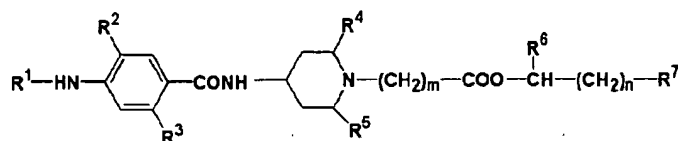


(式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は低級アルカノイル基を、R<sup>2</sup>はハロゲン原子を、R<sup>3</sup>は低級アルコキシ基を、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は共に水素原子又は両者が一緒になって(C H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、(C H<sub>2</sub>)<sub>3</sub>を、R<sup>6</sup>は水素原子又は低級アルキル基を、R<sup>7</sup>は低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基等を、mは1～7の整数を、nは0～3の整数を表す。)で示されるベンズアミド誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩は、優れた上部及び下部消化管運動亢進作用を有し、且つ副作用が少なく経口投与も可能なことから消化器系疾患治

療剤あるいは消化管運動機能改善剤として極めて有用である。

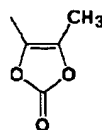
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】次の一般式



(式中、R¹は水素原子又は低級アルカノイル基を、R²はハロゲン原子を、R³は低級アルコキシ基を、R⁴及びR⁵は共に水素原子又は両者が一緒になって(CH₂)₂もしくは(CH₂)₃で示される基を、R⁶は水素原子又は低級アルキル基を、R⁷は低級アルカノイル基、シクロアルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、シクロアルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されていても良いカルバモイル基、アリール基又は次式

## 【化2】



で示される基を、mは1～7の整数を、nは0～3の整数を表す。)で示されるベンズアミド誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項2】R⁴及びR⁵が共に水素原子である請求項1記載の化合物又はその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項3】R⁷が低級アルコキシ基である請求項1～2のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項4】請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する消化器疾患治療剤。

【請求項5】請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する消化管運動機能改善剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は優れた消化管運動亢進作用を有し、消化器疾患治療剤、特に消化管運動機能改善剤として有用である新規なベンズアミド誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】メトクロプラミド〔ザ・メルク・インデックス(The Merck Index), 第12版, 6226〕, シサプリド(The Merck Index, 第12版, 2377)等に代表されるいくつかのベンズアミド誘導体には、制吐作用及び／又は

## 【化1】

消化管運動亢進作用のあることが知られている。又、特開平5-262724号公報には、[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸等で代表されるカルボキシル基含有ベンズアミド誘導体又はその低級アルキルエステルが、消化管機能亢進作用(上部消化管運動亢進作用及び下部消化管運動亢進作用)及び制吐作用を有することが開示されている。又、ベンズアミド誘導体以外でも制吐作用及び／又は消化管運動亢進作用を有する薬剤として、マレイン酸トリメブチン(The Merck Index, 第12版, 9829), ドンペリドン(The Merck Index, 第12版, 3476)等も知られている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】上記の制吐作用及び／又は消化管運動亢進作用を有する既存の化合物の多くは、消化管運動亢進作用は有するものの、上部消化管に対する作用は強いが下部消化管に対しては作用が弱く、又、吐き気や嘔吐等の望ましくない副作用を発現することもあり、経口投与に適さない等、薬効及び安全性の面において必ずしも満足すべきものではなく、問題点を残しているのが現状である。これらの現状から、優れた上部及び下部消化管運動亢進作用を有し、且つ副作用が少ない薬剤の開発が求められている。

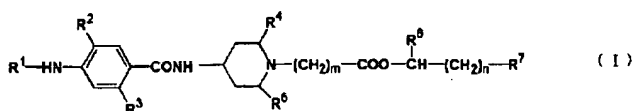
## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記特開平5-262724号公報に開示された化合物において、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、該公報に開示されているカルボキシル基含有ベンズアミド誘導体及びその低級アルキルエステル誘導体においても、薬効、安全性、吸収性等において、十分満足できる結果を得ることができず、更に優れた薬剤の探究が必要であるとの結論に至った。

【0005】本発明者らは、これらの問題点を解決すべく鋭意研究した結果、本発明に係る新規なベンズアミド誘導体が優れた上部及び下部消化管運動亢進作用を有し、且つ副作用が少なく経口投与も可能なことから、消化器疾患治療剤、特に消化管運動機能改善剤、更に好ましくは排便促進剤として極めて有用であることを見だし、本発明を完成させた。

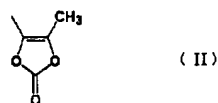
【0006】即ち、本発明は次の一般式(I)

## 【化3】



(式中、 $R^1$ は水素原子又は低級アルカノイル基を、 $R^2$ はハロゲン原子を、 $R^3$ は低級アルコキシ基を、 $R^4$ 及び $R^5$ は共に水素原子又は両者が一緒になって $(CH_2)_2$ もしくは $(CH_2)_3$ で示される基を、 $R^6$ は水素原子又は低級アルキル基を、 $R^7$ は低級アルカノイル基、シクロアルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、シクロアルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されていても良いカルバモイル基、アリール基又は次式(II)

【化4】



で示される基を、 $m$ は1~7の整数を、 $n$ は0~3の整数を表す。)で示される新規なベンザミド誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩に関するものである。

【0007】又、本発明の好ましい態様としては、前記一般式(I)で示される化合物中、 $R^4$ 及び $R^5$ が共に水素原子である化合物が挙げられる。更に好ましくは、前記一般式(I)で示される化合物中、 $R^7$ が低級アルコキシ基である化合物が提供される。本発明の更に別の態様によれば、前記一般式(I)で示される化合物を有効成分として含有する消化器系疾患治療剤、特に好ましくは消化管運動機能改善剤が提供される。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明の前記一般式(I)中、 $R^1$ 及び $R^7$ で示される低級アルカノイル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ヒバロイル基等が、 $R^2$ で示されるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が、 $R^3$ 及び $R^7$ で示される低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基、イソブトキシ基、 $tert$ -ブトキシ基等が挙げられ、 $R^6$ で示される低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $sec$ -ブチル基、 $tert$ -ブチル基等が挙げられる。

【0009】又、 $R^7$ で示されるシクロアルキルカルボニル基としては、例えば、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基等が、低級アルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 $n$ -プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、 $n$ -ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、 $tert$ -ブトキシカルボニル基等が、シクロアルキルオキシカルボニル基としては、例えば、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等が、低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基、イソブトキシ基、 $tert$ -ブトキシ基等が、シクロアルキルオキシ基としては、例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が、低級アルカノイルオキシ基としては、例えば、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、ヒバロイルオキシ基等が、シクロアルキルカルボニルオキシ基としては、例えば、シクロプロピルカルボニルオキシ基、シクロブチルカルボニルオキシ基、シクロペンチルカルボニルオキシ基、シクロヘキシルカルボニルオキシ基等が、低級アルコキシカルボニルオキシ基としては、例えば、メトキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、 $n$ -プロポキシカルボニルオキシ基、イソプロポキシカルボニルオキシ基、 $n$ -ブトキシカルボニルオキシ基、イソブトキシカルボニルオキシ基、 $tert$ -ブトキシカルボニルオキシ基等が、シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基としては、例えば、シクロプロピルオキシカルボニルオキシ基、シクロブチルオキシカルボニルオキシ基、シクロペンチルオキシカルボニルオキシ基、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ基等が、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されていても良いカルバモイル基としては、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基等が、アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基等が挙げられる。

【0010】本発明の前記一般式(I)で示される化合物の一部には、光学異性体又は立体異性体が存在しうるが、各異性体及びそれらの混合物はいずれも本発明に包含される。

【0011】本発明の前記一般式(I)で示される化合物は、必要に応じて薬理学的に許容しうる塩に変換することも、又は生成した塩から遊離塩基に変換することもできる。本発明化合物の薬理学的に許容しうる塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、燐酸等の鉱酸塩、あるいは酢酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、リン

ゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、p-トルエン  
スルホン酸、10-カンファースルホン酸等の有機酸塩が  
挙げられる。

【0012】又、本発明の前記一般式(Ⅰ)で示される  
化合物又はその薬理学的に許容しうる塩は、製造条件に  
より任意の結晶形として存在することができ、任意の水  
和物又は溶媒和物として存在することもできるが、これ  
らの結晶形や水和物又は溶媒和物及びそれらの混合物も  
本発明に包含される。

【0013】本発明の好ましい化合物の具体例として、  
以下のような化合物を挙げることができるが、本発明は  
これらの例に限定されるものではない。

- (1) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベン  
ズアミド)ピペリジノ]酢酸メトキシメチル
- (2) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベン  
ズアミド)ピペリジノ]酢酸エトキシメチル
- (3) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベン  
ズアミド)ピペリジノ]酢酸2-メトキシエチル
- (4) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベン  
ズアミド)ピペリジノ]酢酸2-エトキシエチル
- (5) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベン  
ズアミド)ピペリジノ]酢酸2-シクロプロピルオキシ  
エチル
- (6) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベン  
ズアミド)ピペリジノ]酢酸3-メトキシプロピル
- (7) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベン  
ズアミド)ピペリジノ]酢酸アセトキシメチル
- (8) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベン  
ズアミド)ピペリジノ]酢酸ピバロイルオキシメチル
- (9) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベン  
ズアミド)ピペリジノ]酢酸シクロヘキシルカルボニ  
ルオキシメチル
- (10) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベン  
ズアミド)ピペリジノ]酢酸エトキシカルボニルオキシ  
メチル
- (11) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベン  
ズアミド)ピペリジノ]酢酸シクロヘキシルオキシカル  
ボニルオキシメチル
- (12) 3-[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ  
ベンズアミド)ピペリジノ]プロピオン酸2-メトキシ  
エチル
- (13) 4-[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ  
ベンズアミド)ピペリジノ]酪酸2-メトキシエチル
- (14) 6-[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ  
ベンズアミド)ピペリジノ]ヘキサン酸2-メトキシ  
エチル
- (15) 8-[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ  
ベンズアミド)ピペリジノ]オクタン酸4-メトキシ  
ブチル
- (16) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシベン  
ズアミド)ピペリジノ]酢酸2-メトキシエチル

- (17) [4-(4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メ  
トキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸メトキシメチル
- (18) [4-(4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メ  
トキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸2-メトキシエ  
チル
- (19) [4-(4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メ  
トキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸ピバロイルオキシ  
メチル
- (20) [4-(4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メ  
トキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸シクロヘキシル  
オキシカルボニルオキシメチル
- 【0014】(21) 3-[4-(4-アセチルアミノ-5-  
クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]プロ  
ピオン酸2-メトキシエチル
- (22) 4-[4-(4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-  
メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酪酸2-メトキシ  
エチル
- (23) エンド-3-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メ  
トキシベンズアミド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル]酢酸2-メトキシエチル
- (24) エキソ-3-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メ  
トキシベンズアミド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル]酢酸2-メトキシエチル
- (25) エンド-3-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-  
メトキシベンズアミド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル]プロピオン酸2-メトキシ  
エチル
- (26) エキソ-3-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-  
メトキシベンズアミド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル]プロピオン酸2-メトキシ  
エチル
- (27) エンド-4-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-  
メトキシベンズアミド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル]酪酸2-メトキシエチル
- (28) エキソ-4-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-  
メトキシベンズアミド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル]酪酸2-メトキシエチル
- (29) エンド-4-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-  
メトキシベンズアミド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル]酪酸ピバロイルオキシメチ  
ル
- (30) エキソ-4-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-  
メトキシベンズアミド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル]酪酸ピバロイルオキシメチ  
ル
- (31) エンド-4-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-  
メトキシベンズアミド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル]酪酸シクロヘキシルオキシ  
カルボニルオキシメチル

(32) エキソ-4-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル] 酪酸シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル

(33) エンド-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-9-イル] 酪酸2-メトキシエチル

(34) エキソ-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-9-イル] 酪酸2-メトキシエチル

(35) エンド-3-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-9-イル] プロピオン酸2-メトキシエチル

(36) エキソ-3-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-9-イル] プロピオン酸2-メトキシエチル

(37) エンド-4-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-9-イル] 酪酸2-メトキシエチル

(38) エキソ-4-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-9-イル] 酪酸2-メトキシエチル

(39) エンド-4-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-9-イル] 酪酸ビバロイルオキシメチル

(40) エキソ-4-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-9-イル] 酪酸ビバロイルオキシメチル

【0015】(41) エンド-4-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-9-イル] 酪酸シクロヘキシル

ルオキシカルボニルオキシメチル

(42) エキソ-4-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-9-イル] 酪酸シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル

(43) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド) ピペリジノ] 酪酸1-アセトキシエチル

(44) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド) ピペリジノ] 酪酸1-(シクロヘキシルオキシカルボニル) エチル

(45) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド) ピペリジノ] 酪酸1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル

(46) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド) ピペリジノ] 酪酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル) メチル

(47) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド) ピペリジノ] 酪酸2-オキソプロピル

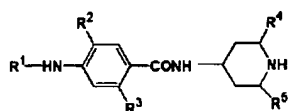
(48) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド) ピペリジノ] 酪酸エトキシカルボニルメチル

(49) [4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド) ピペリジノ] 酪酸シクロヘキシルカルボニルメチル

【0016】本発明の前記一般式(I)で示される化合物は、以下の方法により製造することができるが、当該化合物の製造方法はこれらの方法に限定されるわけではない。

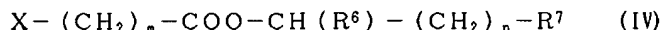
【0017】本発明に係る化合物の製造方法の第一の様式によれば、前記一般式(I)で示される化合物は、次の一般式(III)

【化5】



(III)

(式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前述と同意義を



(式中、R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, m及びnは前述と同意義を、Xはハロゲン原子を表す。)で示される化合物とを、溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

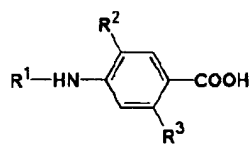
【0018】本製造方法において使用される溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、2-メトキシエタノール等のアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酪酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラ

表す。)で示されるアミンと、次の一般式(IV)

ン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が、使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基が挙げられ、反応は室温から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

【0019】本発明に係る化合物の製造方法の第二の様式によれば、前記一般式(I)で示される化合物は、次の一般式(V)

【化6】

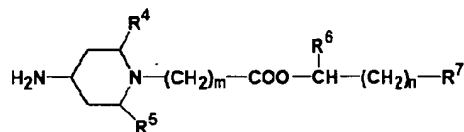


(V)

(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ 及び $R^3$ は前述と同意義を表す。)で示されるカルボン酸に、カルボン酸活性化剤を作用させて常法により酸クロリド又は混合酸無水物等に誘導した

後、次の一般式 (VI)

【化7】



(VI)

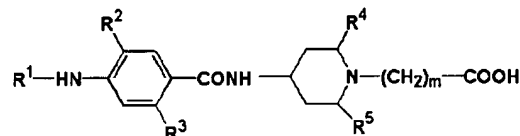
(式中、 $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $m$ 及び $n$ は前述と同意義を表す。)で示されるアミンを、溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下で反応させることにより製造することができる。

【0020】本製造方法において使用されるカルボン酸活性化剤としては、例えば、塩化チオニル、オキサリルクロリド、クロロギ酸エチル、ピバロイルクロリド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、プロピルホスホン酸無水物等が挙げられ、使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセト

ニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。又、使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基が挙げられ、反応は0℃から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

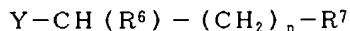
【0021】本発明に係る化合物の製造方法の第三の様式によれば、前記一般式 (I) で示される化合物は、次の一般式 (VII)

【化8】



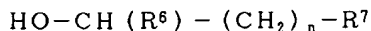
(VII)

(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ 及び $m$ は前述と同意義を表す。)で示されるカルボン酸と、次の一般式 (VII)



(式中、 $R^6$ ,  $R^7$ 及び $n$ は前述と同意義を表し、 $Y$ はハロゲン原子を表す。)で示される化合物とを、溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

【0022】本製造方法において使用される溶媒としては、例えば、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が挙げられ、使用される塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化



(式中、 $R^6$ ,  $R^7$ 及び $n$ は前述と同意義を表す。)で示されるアルコールとを、酸触媒の存在下で反応させることにより製造することができる。

【0024】本製造方法において使用される酸触媒とし

I)

(VIII)

ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、又は、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の有機塩基が挙げられ、反応は0℃から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

【0023】本発明に係る化合物の製造方法の第四の様式によれば、前記一般式 (I) で示される化合物は、前記一般式 (VII) で示されるカルボン酸と、次の一般式 (IX)

(IX)

では、例えば、塩化水素、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。又、使用される前記一般式 (IX) で示されるアルコールは反応溶媒も兼ねて大過剰に用いられ、反応は室温から溶媒の還流温度まで



の範囲で行われる。

【0025】尚、本発明化合物の製造方法において用いられる原料化合物は、一部を除き公知の化合物であり、新規の化合物については、その製造方法を参考例として記載した。

【0026】本発明の前記一般式(I)で示される新規なベンズアミド誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩を有効成分とする医薬は、通常、カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等の経口投与製剤、あるいは注射剤、坐剤等の非経口投与製剤として投与される。これらの製剤は薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造することができる。すなわち、経口投与製剤及び坐剤にあっては、賦形剤(乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等)、崩壊剤(カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク等)、コーティング剤(ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等)、基剤(ポリエチレングリコール、ハードファット等)等の製剤用成分が、注射剤にあっては水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤ないし溶解補助剤(注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等)、pH調節剤(無機又は有機の酸あるいは塩基)、等張化剤(食塩、ブドウ糖、グリセリン等)、安定化剤等の製剤用成分が使用される。

【0027】本発明化合物の治療患者への投与量は、患者の症状、年齢等により異なるが、通常成人の場合、経口投与で0.1~500mg、非経口投与で0.1~300mgを、1日1回又は数回に分けて投与することができる。

【0028】

【実施例】以下、本発明を実施例によって説明するが、本発明はこれらの例の特定の細部に限定されるものではない。

【0029】参考例1

[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジノ]酢酸2-メトキシエチル

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン10.0g、クロロ酢酸2-メトキシエチル8.00g、炭酸カリウム6.90g及びN,N-ジメチルホルムアミド40mlの混合物を60℃で4.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、脱水後溶媒を留去して、無色結晶13.5gを得た。ジイソプロピルエーテルから再結晶して、融点91~91.5℃の無色板状晶を得た。

元素分析値  $C_{15}H_{28}N_2O_5$

理論値 C, 56.94; H, 8.92; N, 8.85

実験値 C, 56.82; H, 8.67; N, 8.79

【0030】参考例2

(4-アミノピペリジノ)酢酸2-メトキシエチル

[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジノ]

酢酸2-メトキシエチル2.00gの2-メトキシエタノール16ml溶液に濃塩酸1.56mlを加え、50℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に塩化メチレンを加え、アンモニアガスを導通した。析出物を濾去し、母液を溶媒留去して、淡黄色液体1.46gを得た。

IRスペクトル  $\nu$  (liq)  $cm^{-1}$  : 3368(br), 1748

マッススペクトル  $m/z$  : 216 ( $M^+$ )

NMRスペクトル  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) ppm : 1.43-1.50(2H, m), 1.58(2H, brs), 1.78-1.84(2H, m), 2.23-2.30(2H, m), 2.63-2.70(1H, m), 2.86-2.92(2H, m), 3.27(2H, s), 3.38(3H, s), 3.60(2H, t, J=5Hz), 4.27(2H, t, J=5Hz)

【0031】実施例1

[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸2-メトキシエチル・フマル酸塩

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-(4-ピペリジニル)ベンズアミド・塩酸塩・1水和物4.00g、クロロ酢酸2-メトキシエチル1.98g、炭酸カリウム3.26g及びN,N-ジメチルホルムアミド20mlの混合物を60℃で24時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、脱水後溶媒を留去した。残渣にエタノール25ml及びフマル酸1.37gを加え、析出物を濾取して、淡黄色結晶4.83gを得た。エタノールから再結晶して、融点147~150℃の淡黄色針状晶を得た。元素分析値  $C_{18}H_{26}ClN_3O_5 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$

理論値 C, 50.34; H, 5.95; N, 8.00

実験値 C, 50.40; H, 5.89; N, 8.03

【0032】実施例1の方法に従って、実施例2~4の化合物を得た。

【0033】実施例2

[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸2-メトキシエチル・塩酸塩水和物

性状 無色針状晶 (95% aq iso-PrOH)

融点 136~138℃(半融), 187~190℃(分解)

元素分析値  $C_{18}H_{26}ClN_3O_5 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$

理論値 C, 48.55; H, 6.34; N, 9.44

実験値 C, 48.30; H, 6.11; N, 9.29

無水物

性状 無色板状晶 ( $CH_3CN$ )

融点 185~187℃(分解)

元素分析値  $C_{18}H_{26}ClN_3O_5 \cdot HCl$

理論値 C, 49.55; H, 6.24; N, 9.63

実験値 C, 49.37; H, 6.11; N, 9.74

【0034】実施例3

[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸2-メトキシエチル・硫酸塩

性状 無色針状晶 (80% aq iso-PrOH)

融点 197~199.5℃

元素分析値  $C_{18}H_{26}ClN_3O_5 \cdot H_2SO_4$

理論値 C, 43.42; H, 5.67; N, 8.44

実験値 C, 43.24; H, 5.53; N, 8.30

【0035】実施例4

[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸2-エトキシエチル・フマル酸塩

性状 無色針状晶 (MeOH)

融点 151~152.5℃

元素分析値  $C_{19}H_{28}ClN_3O_5 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/4 H_2O$

理論値 C, 51.69; H, 6.13; N, 7.86

実験値 C, 51.50; H, 5.91; N, 7.85

【0036】実施例5

[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸2-ビリジルメチル

2-ビリジメタノール0.53ml及び炭酸カリウム2.76gのN,N-ジメチルホルムアミド16ml溶液に氷冷攪拌下、塩化クロロアセチル0.44mlを滴下した。反応混合物を氷冷下30分間攪拌後、4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-(4-ピペリジニル)ベンズアミド・塩酸塩・1水和物1.60gを加え50℃で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、脱水後溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで結晶化させろ取り、酢酸エチルとn-ヘキサンの混液中で洗浄して淡褐色結晶1.60gを得た。酢酸エチルから再結晶して、融点134~135℃の淡褐色結晶を得た。

元素分析値  $C_{21}H_{25}ClN_4O_4 \cdot 1/4 H_2O$

理論値 C, 57.66; H, 5.88; N, 12.81

実験値 C, 57.75; H, 5.90; N, 12.78

【0037】実施例6

[4-(4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸2-メトキシエチル  
4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸1.47g, トリエチルアミン1.26ml及びテトラヒドロフラン10mlの混合物に、氷冷攪拌下、クロロギ酸エチル0.60mlを滴下し、同温で1時間攪拌した。反応混合物に(4-アミノピペリジノ)酢酸2-メトキシエチル1.49gのテトラヒドロフラン5ml溶液を滴下し、更に氷冷下1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、脱水後溶媒を留去し

た。残渣を酢酸エチルとジエチルエーテルの混液中で結晶化させろ取りして、無色結晶1.62gを得た。酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から再結晶して、融点114~116℃の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{20}H_{28}ClN_3O_6$

理論値 C, 54.36; H, 6.39; N, 9.51

実験値 C, 54.30; H, 6.27; N, 9.38

【0038】実施例7

[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸ピバロイルオキシメチル・塩酸塩

[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸4.00g, ピバリン酸クロロメチル2.64g, 炭酸カリウム2.42g及びN,N-ジメチルホルムアミド40mlの混合物を室温で65時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸で逆抽出した後、水層を炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、脱水後溶媒を留去した。得られた残渣を常法により塩酸塩とした後、エタノールから再結晶して、融点160~164℃の無色針状晶1.40gを得た。

元素分析値  $C_{21}H_{30}ClN_3O_6 \cdot HCl \cdot 5/4 H_2O$

理論値 C, 48.98; H, 6.56; N, 8.16

実験値 C, 48.74; H, 6.25; N, 8.20

【0039】実施例7の方法に従って、実施例8~17の化合物を得た。

【0040】実施例8

[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸ベンジル・フマル酸塩

性状 無色結晶 (EtOH)

融点 174~175℃

元素分析値  $C_{22}H_{26}ClN_3O_4 \cdot C_4H_4O_4$

理論値 C, 56.99; H, 5.52; N, 7.67

実験値 C, 56.98; H, 5.72; N, 7.67

【0041】実施例9

[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸N,N-ジメチルカルバモイルメチル

性状 無色板状晶 ( $CH_3CN$ )

融点 190~191℃

元素分析値  $C_{19}H_{27}ClN_4O_5$

理論値 C, 53.46; H, 6.37; N, 13.12

実験値 C, 53.59; H, 6.50; N, 13.31

【0042】実施例10

[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸1-アセトキシエチル・フマル酸塩

性状 無色結晶 (EtOH)

融点 124~129.5℃

元素分析値  $C_{19}H_{26}ClN_3O_6 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/4 H_2O$

理論値 C, 50.37; H, 5.61; N, 7.66

実験値 C, 50.42; H, 5.47; N, 7.73

【0043】実施例11

[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸1-アセトキシエチル・メタンスルホン酸塩

性状 淡褐色結晶 (iso-PrOH)

融点 138~151.5°C (分解)

元素分析値  $C_{19}H_{26}ClN_3O_6 \cdot CH_4O_3S \cdot 3/4 H_2O$

理論値 C, 44.69; H, 5.86; N, 7.82

実験値 C, 44.68; H, 5.90; N, 7.88

【0044】実施例12

[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル・塩酸塩

性状 無色結晶 (MeOH-iso-PrOH)

融点 118.5~126°C

元素分析値  $C_{24}H_{34}ClN_3O_7 \cdot HCl \cdot H_2O$

理論値 C, 50.89; H, 6.58; N, 7.42

実験値 C, 50.88; H, 6.29; N, 7.42

【0045】実施例13

[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル・メタンスルホン酸塩

性状 微褐色結晶 (EtOH)

融点 185~185.5°C

元素分析値  $C_{20}H_{24}ClN_3O_7 \cdot CH_4O_3S \cdot 5/4 H_2O$

理論値 C, 44.06; H, 5.37; N, 7.34

実験値 C, 43.91; H, 5.36; N, 7.34

【0046】実施例14

[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル・塩酸塩

性状 無色結晶 (EtOH)

融点 152~156.5°C

元素分析値  $C_{21}H_{30}ClN_3O_7 \cdot 2HCl \cdot 1/4 H_2O$

理論値 C, 45.91; H, 5.96; N, 7.65

実験値 C, 45.81; H, 5.83; N, 7.70

【0047】実施例15

[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸2-オキソプロピル・メタンスルホン酸塩

性状 淡褐色結晶 (EtOH)

融点 174~175°C

元素分析値  $C_{18}H_{24}ClN_3O_5 \cdot CH_4O_3S \cdot 3/4 H_2O$

理論値 C, 44.97; H, 5.86; N, 8.28

実験値 C, 44.88; H, 5.75; N, 8.19

【0048】実施例16

[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸エトキシカルボニルメチル・メタンスルホン酸塩

性状 無色結晶 (EtOH)

融点 196~201°C

元素分析値  $C_{19}H_{26}ClN_3O_6 \cdot CH_4O_3S$

理論値 C, 45.84; H, 5.77; N, 8.02

実験値 C, 45.66; H, 5.82; N, 7.88

【0049】実施例17

エンド-4-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-9-イル]酢酸2-メトキシエチル

エンド-4-[3-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-9-イル]酢酸1.00gの2-メトキシエタノール10ml懸濁液に濃硫酸0.15mlを加え、100°Cで4時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで洗浄した後、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、脱水後溶媒を留去した。得られた残渣をジソプロピルエーテル中で結晶化させろ取して、淡褐色結晶0.75gを得た。酢酸エチルから再結晶して、融点124.5~127°Cの淡褐色柱状晶を得た。

元素分析値  $C_{23}H_{34}ClN_3O_5$   
理論値 C, 59.03; H, 7.32; N, 8.98  
実験値 C, 58.80; H, 7.16; N, 8.90

【0050】製剤例1

下記の方法により、錠剤を製造した。

実施例1の化合物	5mg
乳糖	適量
トウモロコシデンプン	15mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4mg
ポリエチレングリコール	0.5mg
酸化チタン	0.5mg
	100mg

## 【0051】製剤例2

下記の方法により、カプセル剤を製造した。

実施例1の化合物	10mg
乳糖	適量
カルボキシメチルセルロースカルシウム	5mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

50mg

## 【0052】製剤例3

下記の方法により、散剤を製造した。

実施例1の化合物	10mg
乳糖	適量
D-マンニトール	500mg
ヒドロキシプロピルセルロース	20mg
タルク	2mg

1000mg

## 【0053】製剤例4

下記の方法により、注射剤を製造した。

実施例1の化合物	5mg
クエン酸	0.5mg
ブドウ糖	50mg
水酸化ナトリウム	適量
注射用蒸留水	適量

1ml

## 【0054】製剤例5

下記の方法により、坐剤を製造した。

実施例1の化合物	5mg
ハードファット	1295mg

1300mg

【0055】以下、本発明化合物が有する優れた作用の一例として、無麻酔イヌの結腸運動及び排便に対する作用を、副作用としてはフェレットにおける嘔吐誘発作用の各試験結果を示す。尚、対照化合物として、シサプリド（対照化合物1）、特開平5-262724号公報に開示されている[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸・塩酸塩（対照化合物2）及び[4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)ピペリジノ]酢酸エチル・塩酸塩（対照化合物3）を用いた。

【0056】試験例1：無麻酔イヌの結腸運動及び排便に対する作用

伊藤らの方法（日本平滑筋学会雑誌 13巻, 33頁(1977

年）に従い、体重7.9～12.0kgの雄雄ビーグル犬に全身麻酔下で、張力トランスデューサーを盲腸より10cm肛門側の上行結腸における輪状筋の収縮運動が測定できる方向に慢性的に縫着した。又、サイラスティックチューブを十二指腸に植え込み、十二指腸内投与用カテーテルとした。手術より2週間以上経過したビーグル犬に、1%乳酸含有生理食塩水に溶解した被験化合物を、食後2時間以上経過後に、十二指腸内投与(i.d.)し、投与後40分間の上行結腸の巨大収縮運動の発現と排便の有無を観察した。結果を表1に示す。

【0057】

【表1】

無麻酔イヌの結腸運動及び排便に対する作用

被験化合物	例数	投与量 ( $\mu$ mol/kg, i.d.)	巨大収縮 発現例数	排便例数
コントロール	5	0	0	0
実施例1	5	2.9	5	4
実施例7	5	2.9	5	4
対照化合物1	5	2.9	1	1
対照化合物2	5	2.9	0	0
対照化合物3	5	2.9	5	4

【0058】試験例2：フェレットにおける嘔吐誘発作用

体重0.9～1.3kgの雄性フェレットを16時間絶食後、10%ジメチルスルホキシド水溶液に溶解した被験化合物を経口投与(p.o.)し、投与後2時間の嘔吐の有無を観察した。結果を表2に示す。

【0059】

【表2】

フェレットにおける嘔吐誘発作用

被験化合物	例数	投与量 ( $\mu\text{mol/kg, p.o.}$ )	嘔吐例数
コントロール	8	0	0
実施例1	8	29	0
実施例7	8	29	0
対照化合物2	8	29	0
対照化合物3	8	29	8

【0060】表1及び表2に示した結果から明らかなように、本発明化合物はシサブリド等の対照化合物に比べ、優れた消化管運動亢進作用、特に下部消化管運動亢進作用を有し、且つ試験例2において経口投与での嘔吐の副作用も認められなかった。

【0061】

【発明の効果】本発明の新規なベンズアミド誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩は、優れた上部及び下部消化管運動亢進作用を有し、且つ副作用が少なく経口投与も可能なことから、消化器系疾患治療剤あるいは消化管運動機能改善剤、もしくは排便促進剤として極めて有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 31/46

A 6 1 K 31/46

C 0 7 D 405/12

2 1 1

C 0 7 D 405/12

2 1 1

451/04

451/04

451/14

451/14

(72)発明者 小川 信男

福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製  
薬株式会社内